

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



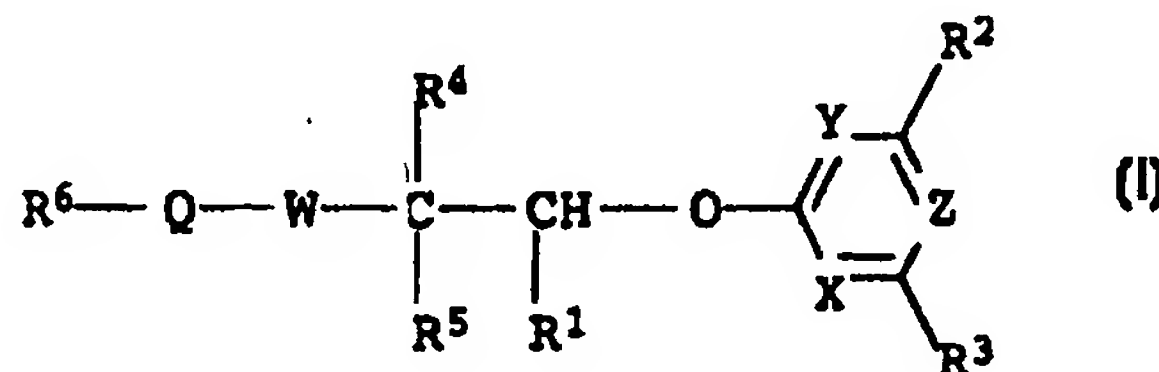
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C07D 237/52, 239/34, 491/04, 239/60, 239/70, A61K 31/505	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/09953 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. März 1998 (12.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04688 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. September 1997 (02.09.97) (30) Prioritätsdaten: 196 36 046.3 5. September 1996 (05.09.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE). JANSSEN, Rolf [DE/DE]; C 2.20, D-68159 Mannheim (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). RIECHERS, Hartmut [DE/DE]; Müller-Thurgau-Weg 5, D-67435 Neustadt (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnerbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67056 Ludwigshafen (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>

(54) Title: AZINYLOXY, AND PHENOXY-DIARYL-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE AS MIXED ET_A/ET_B ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: AZINYLOXY- UND PHENOXY-DIARYL-CARBONSÄURE DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS GEMISCHTE ET_A/ET_B ENDOTHELIN-REZEPTORANTAGONISTEN

(57) Abstract

Carboxylic acid derivatives have the formula (I), in which R¹ stands for tetrazole or a group (a); R² stands for hydrogen, hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂, halogen, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkinyl, C₁-C₄-alkyl halide, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkoxy halide or C₁-C₄-alkylthio, or CR² is linked with CR¹⁰, as indicated below, into a 5- or 6-membered ring; X stands for nitrogen or methine; Y stands for nitrogen or methine; Z stands for nitrogen or CR¹⁰, wherein R¹⁰ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl or CR¹⁰ forms together with CR² or CR³ an optionally substituted 5- or 6-membered alkylene or alkenylene ring, and wherein one or more methylene groups can be substituted by hydrogen, sulphur, -NH or -N(C₁-C₄-alkyl); R³ stands for hydrogen, hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂, halogen, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkinyl, C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-alkyl halide, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkoxy halide, C₁-C₄-alkylthio; or CR³ is linked to CR¹⁰ as indicated above into a 5- or 6-membered ring, R⁴ and R⁵ (which may be identical or different) stand for optionally substituted phenyl or naphthyl, or for phenyl or naphthyl which are linked to each other at the ortho-position by a direct bond, a methylene, ethylene or ethenylene group, an oxygen or sulphur atom or an SO₂, NH or N-alkyl group; optionally substituted C₃-C₈-cycloalkyl; R⁶ stands for optionally substituted C₃-C₈-cycloalkyl; optionally substituted phenyl or naphthyl, a 5- or 6-membered, optionally substituted heteroaromatic compound containing one to three nitrogen atoms and/or one sulphur or oxygen atom; W stands for sulphur or oxygen; Q is a spacer with a length that corresponds to a C₂-C₄ chain. Also disclosed are the physiologically tolerable salts of these compounds, as well as their pure enantiomer and diastereoisomer forms, their preparation and use as mixed ET_A/ET_B-receptor antagonists.



EV 327048892 US

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei R^1 Tetrazol oder eine Gruppe (a), R^2 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Halogen, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_2-C_4-Alkenyl$, $C_2-C_4-Alkynyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy$ oder $C_1-C_4-Alkylthio$, oder CR^2 ist mit CR^{10} wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft; X Stickstoff oder Methin; Y Stickstoff oder Methin; Z Stickstoff oder CR^{10} , worin R^{10} Wasserstoff oder $C_1-C_4-Alkyl$ bedeutet oder CR^{10} zusammen mit CR^2 oder CR^3 einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, $-NH$ oder $-N(C_1-C_4-Alkyl)$, ersetzt sein können; R^3 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Halogen, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_2-C_4-Alkenyl$, $C_2-C_4-Alkynyl$, $C_1-C_4-Hydroxyalkyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkoxy$, $C_1-C_4-Alkylthio$; oder CR^3 ist mit CR^{10} wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft; R^4 und R^5 (die gleich oder verschieden sein können), phenyl oder Naphthyl, Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2 -, NH -, oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; C_3-C_8 -Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert; R^6 gegebenenfalls substituiertes C_3-C_8 -Cycloalkyl; Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert; ein fünf, oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, und welcher gegebenenfalls substituiert sein kann; W ist Schwefel oder Sauerstoff; Q ein Spacer, der in seiner Länge einer C_2-C_4 -Kette entspricht, bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze, und die enantiomerenreinen sowie diastereoisomerenreinen Formen; ihre Herstellung und Verwendung als gemischte ET_A/ET_B -Rezeptorantagonisten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

AZINYLOXY- UND PHENOXY-DIARYL-CARBONSÄURE DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN
VERWENDUNG ALS GEMISCHTE ET_A/ET_B ENDOTHELIN-REZEPTORANTAGONISTEN

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

10 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Iso-

15 striktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

20

Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten invol-

25 viert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996)).

Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A- und ET_B-Rezeptor, 35 werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an die beiden Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

40

In WO 96/11914 wurden Carbonsäurederivate beschrieben, die jedoch mit hoher Affinität an den ET_A-Rezeptor, und mit einer wesentlich geringeren Affinität an den ET_B-Rezeptor binden (sog. ET_A-spezifische Antagonisten).

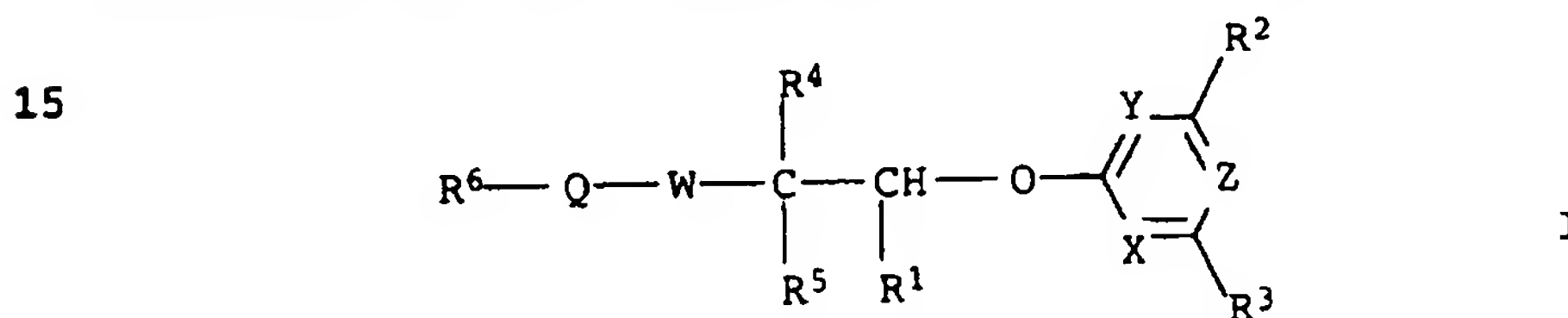
45

Als ET_A -spezifische Antagonisten bezeichnen wir hier solche Antagonisten, deren Affinität zum ET_A -Rezeptor mindestens zwanzigfach höher ist als ihre Affinität zum ET_B -Rezeptor.

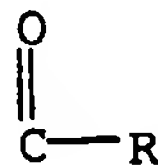
- 5 Es bestand die Aufgabe, Endothelinrezeptorantagonisten bereitzustellen, die mit ungefähr gleicher Affinität an den ET_A - und den ET_B -Rezeptor binden (sog. gemischte Antagonisten).

Ungefähr gleiche Affinität zu den Rezeptoren besteht, wenn der
10 Quotient der Affinitäten $ET_A:ET_B$ größer 0,1 und kleiner 20, bevorzugt kleiner 10, ist.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



- 20 wobei R^1 steht für Tetrazol oder für eine Gruppe



- 25 in der R folgende Bedeutung hat:

- a) ein Rest OR^7 , worin R^7 bedeutet:

- 30 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie C_1 - C_4 -Alkylammonium oder das Ammoniumion;

- 35 C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkyl, CH_2 -Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio, Amino, Carboxy, $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$;

- 40 Eine C_3 - C_6 -Alkenyl - oder eine C_3 - C_6 -Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

R⁷ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann.

c) eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁸ für

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, Carboxy, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

d) ein Rest



35

worin R⁹ bedeutet:

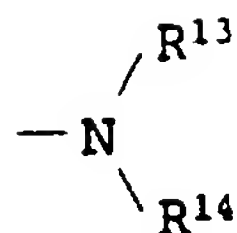
C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt,

45

e) ferner kann R^1 bedeuten

5



10

wobei R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

15

Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_3 - C_8 -Alkenyl, C_3 - C_8 -Alkynyl, Benzyl, Phenyl, das ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio, Amino, $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$,

20

oder R^{13} und R^{14} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene C_4 - C_7 -Alkylenkette, die durch

25

C_1 - C_4 -Alkyl substituiert und in der eine Alkylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein kann wie $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_7-$, $-CH_2-S-(CH_2)_2-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$;

30

R^2 Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, C_1 - C_4 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio, oder CR^2 ist mit CR^{10} wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

35

X Stickstoff oder Methin.

Y Stickstoff oder Methin.

40

Z Stickstoff oder CR^{10} , worin R^{10} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet oder CR^{10} zusammen mit CR^2 oder CR^3 einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C_1 - C_4 -Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, $-NH$ oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$ ersetzt sein können.

45

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

- R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.
- R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, Carboxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder
- Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;
- C₃-C₈-Cycloalkyl.
- R⁶ C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, R¹⁵, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,

C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

R¹⁵ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂;

W Schwefel oder Sauerstoff.

Q Ein Spacer, der in seiner Länge einer C₂-C₄ Kette entspricht. Die Funktion von Q ist, in den Verbindungen der Formel I einen definierten Abstand zwischen den Gruppen R⁶ und W herzustellen. Der Abstand soll der Länge einer C₂-C₄-Alkylkette entsprechen. Dies kann mit einer Vielzahl von chemischen Resten erreicht werden, beispielsweise mit C₂-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -N-CO-CH₂-O-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₃₋₈-Alkylcarbonylalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio.

Oder der Spacer Q ist Teil eines 5-7 gliedrigen Ringes, hetero- oder carbocyclisch, an den R⁶ annelliert ist

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

C₃-C₈-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl;

C₁-C₄-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluor-
5 methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluor-ethyl;

10

C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluor-ethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Tri-
15 pentafluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;

C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

20

C₂-C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

25 C₂-C₄-Alkynyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl, 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;

C₁-C₄-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy,
30 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

C₃-C₆-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyl-
oxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

35 C₁-C₄-Hydroxyalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Hydroxymethyl, 1-Hydroxyether-2-yl,

C₃-C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

40

C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl-
thio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethyl-
thio;

45

C₁-C₄-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl;

C₁-C₄-Alkoxy carbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl

10

C₁-C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs).

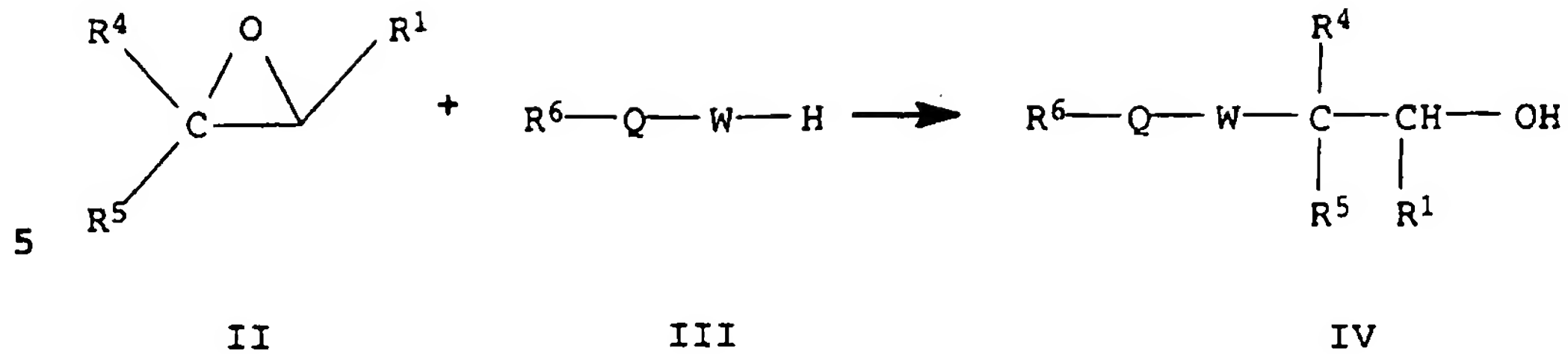
20 Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

25 Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. II, III und IV, können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

30 Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ET_A und ET_B Rezeptoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich besonders als gemischte Antagonisten, wie sie eingangs definiert wurden.

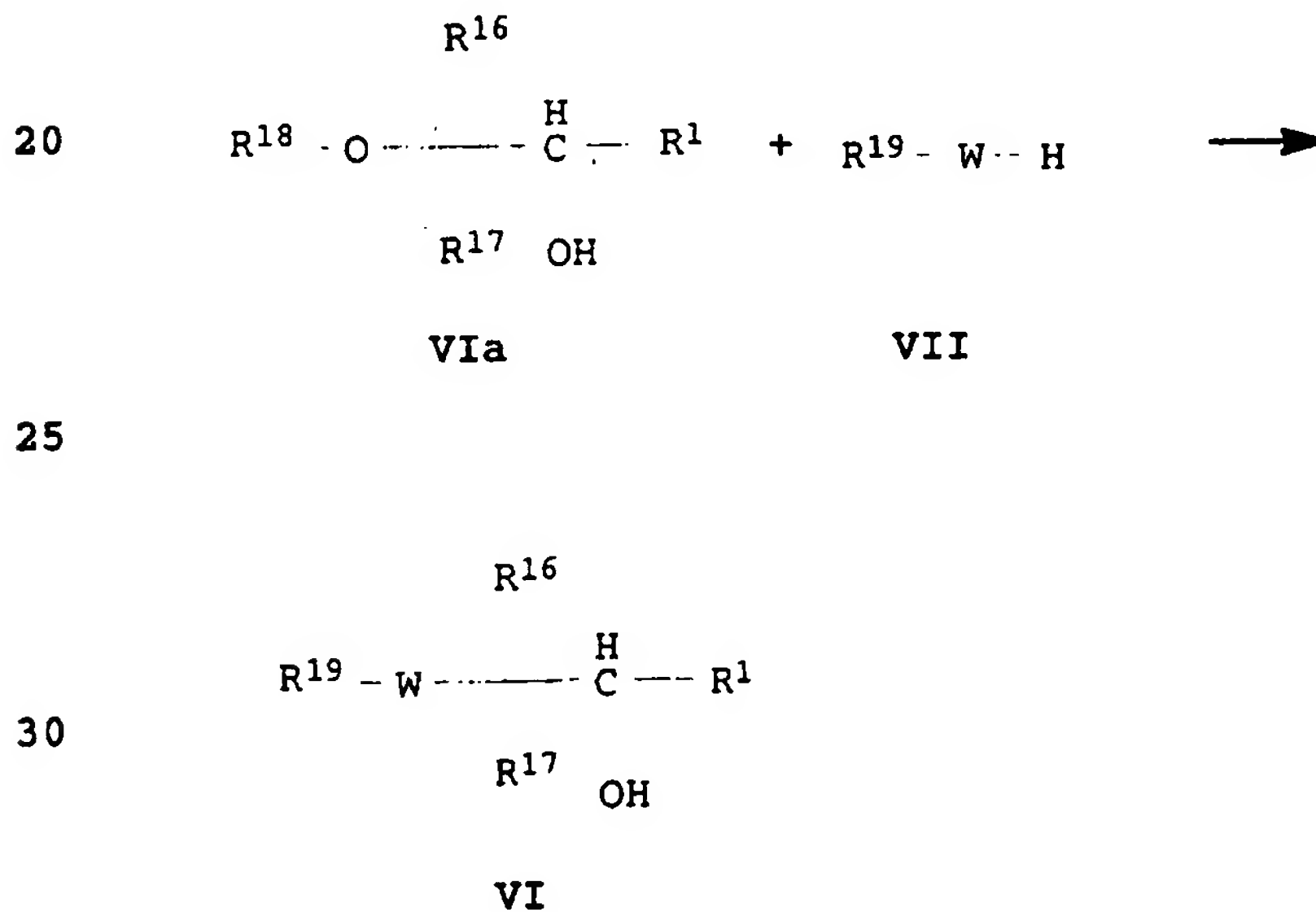
40 Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen W Schwefel oder Sauerstoff ist, kann - auch in enantiomerenreiner Form - wie in WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.

9



Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt
 10 oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren
 bzw deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden
 synthetisiert werden.

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt
 15 werden, indem eine Verbindung der Formel VIa mit einem Alkohol
 oder Thiol der Formel VII unter Säurekatalyse zur Reaktion ge-
 bracht wird.



35

Die angegebenen Reste haben folgende Bedeutung:

R¹ hat die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung

40 R¹⁶ und R¹⁷, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff
 oder Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Naphthyl, Cycloalkyl
 jeweils gegebenenfalls substituiert,

R¹⁸ Wasserstoff oder Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Naphthyl,
 45 Cycloalkyl jeweils gegebenenfalls substituiert,

R¹⁹ Wasserstoff oder Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Naphthyl, Cycloalkyl jeweils gegebenenfalls substituiert,

bevorzugt haben die Reste folgende Bedeutung:

5

R¹ COOR⁷

R¹⁶ und R¹⁷, die gleich oder verschieden sein können, Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Cycloalkyl jeweils gegebenenfalls substituiert,

10

R¹⁸ Alkyl, Phenyl, Cycloalkyl jeweils gegebenenfalls substituiert,

15 R¹⁹ Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Cycloalkyl, jeweils gegebenenfalls substituiert,

besonders bevorzugt sind folgende Reste

20 R¹ COOCH₃

R¹⁶ R⁴

R¹⁷ R⁵

25

R¹⁸ Alkyl gegebenenfalls substituiert, insbesondere Methyl

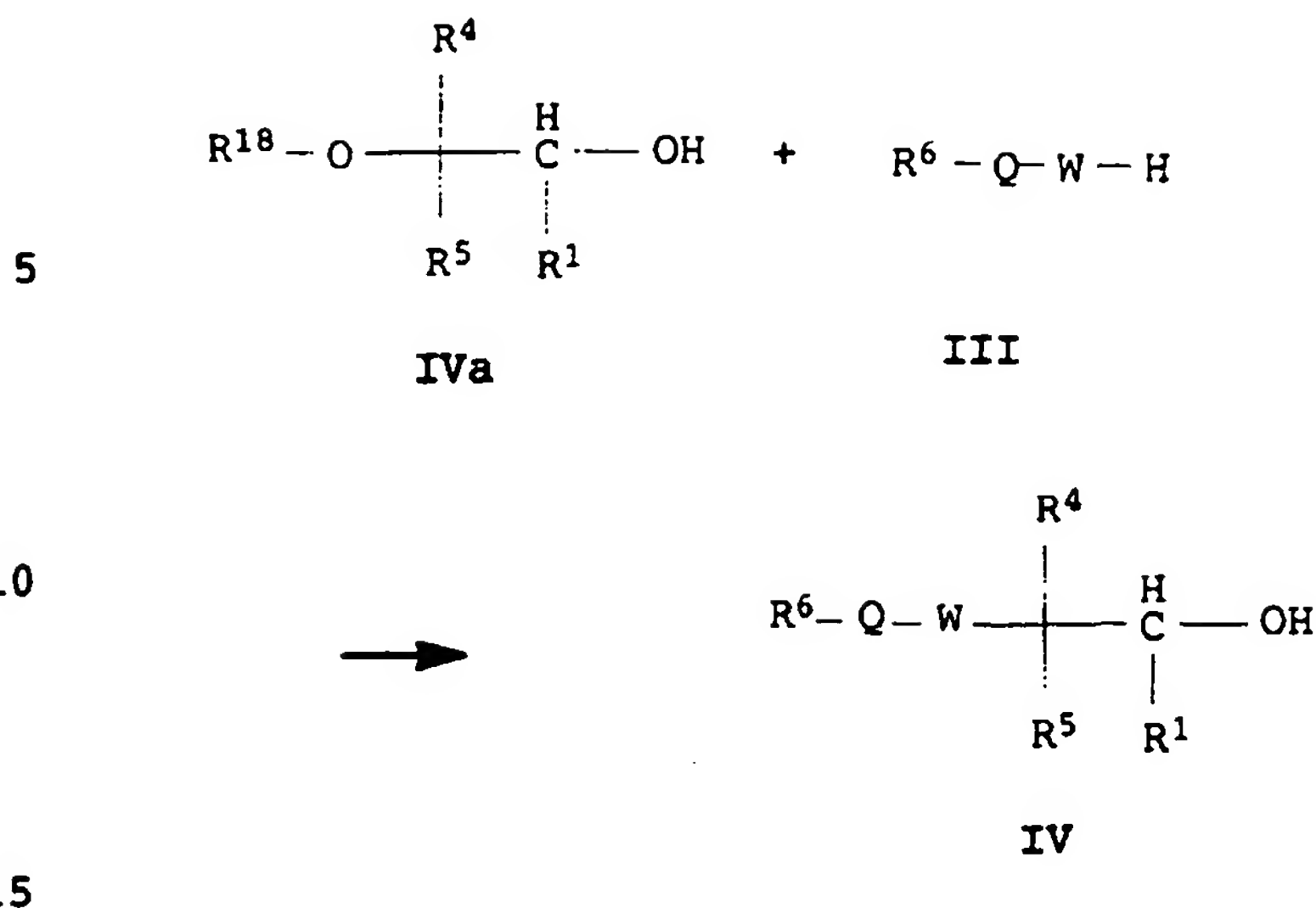
R¹⁹ R⁶-Q.

30 Die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV können nach diesem Verfahren hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel IVa mit einem Alkohol oder Thiol der Formel III unter Säurekatalyse zur Reaktion gebracht wird

35

40

45



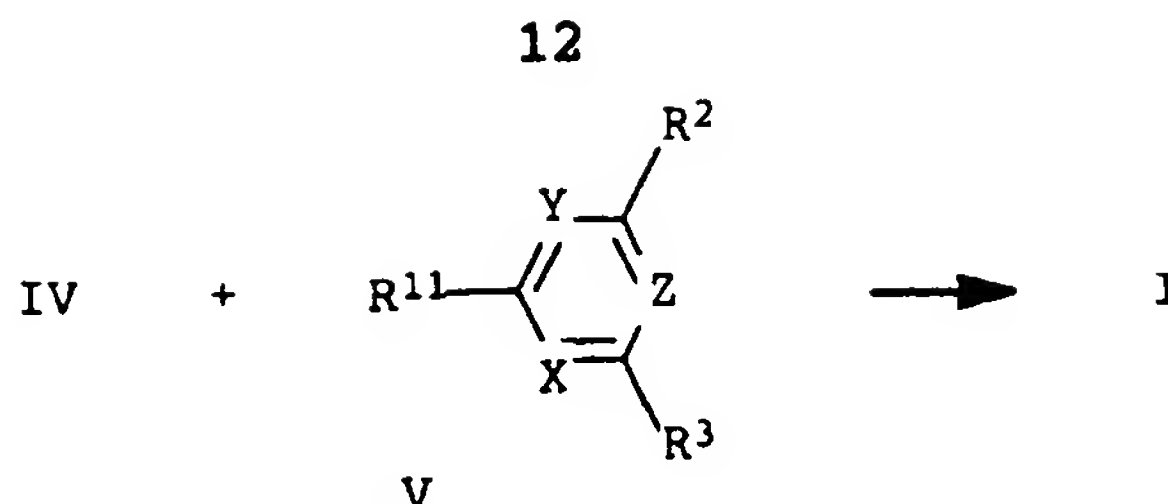
Hierzu werden die Verbindungen IVa und III in Substanz oder in einem für diese Reaktion inerten Lösungsmittel gemischt und katalytische Mengen einer Säure wie z.B. p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind Methylenchlorid, Benzol oder Toluol. Geeignet sind auch solche inerte Lösungsmittel, die mit dem Alkohol R^{18}OH ein Azeotrop bilden. Im Falle von Methanol ($\text{R}^{18}=\text{CH}_3$) sind dies zum Beispiel Chloroform oder Essigsäuremethylester.

Das Reaktionsgemisch wird anschließend zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Lösungsmittels gerührt. Der entstehende Alkohol R^{18}OH wird durch Abdestillieren oder Anlegen eines Vakuums entfernt. Diese Methode eignet sich auch zur Herstellung von enantiomerenreinem IV sofern von enantiomerenreinem IVa ausgegangen wird.

Verbindungen der Formel IVa sind bekannt und beispielsweise in WO 96/11914 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.

5



In Formel V bedeutet R^{11} Halogen oder $\text{R}^{12}\text{-SO}_2\text{-}$, wobei R^{12} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$ oder Phenyl sein kann. Ferner ist
 10 mindestens eines der Ringglieder X oder Y oder Z Stickstoff. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt
 15 des Lösungsmittels statt.

Verbindungen des Typs I mit $\text{R}^1 = \text{COOH}$ lassen sich weiterhin direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem $\text{R}^1 \text{COOH}$ bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und
 20 mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

25 Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetra-
 30 chlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon,
 35 Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

40

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,
 45 eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R^1 COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säure-
5 halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR^7 umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise
10 auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R^1 für eine Gruppe COR und R für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Equivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der
20 Formel R-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe.
25 Verbindungen der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

30 In einigen Fällen ist zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I die Anwendung allgemein bekannter Schutzgruppentechniken erforderlich. Soll beispielsweise $R^6 = 4$ -Hydroxyphenyl bedeuten, so kann die Hydroxygruppe zunächst als Benzylether geschützt sein, der dann auf einer geeigneten Stufe in der Reaktionssequenz gespalten wird.

Verbindungen der Formel I in denen R^1 Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

40 Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

45 R^2 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})_2$, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Halogenalkyl,

C₁-C₄-Halogenalkoxy, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

- X Stickstoff oder Methin;
 5 Y Stickstoff oder Methin;
 Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder
 10 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-,
 -CH=CH-O-, -CH=CH-CH₂O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O-,
 15 -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

- R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl,
 20 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkyl,
 C₁-C₄-Halogenalkoxy, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

- R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
 25 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Carboxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy,
 30 C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl) oder N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder

- 35 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

- 40 C₃-C₈-Cycloalkyl;

- R⁶ C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto,
 45 Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl,

5 C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

10 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, R¹⁵, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxo-methylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach
15 substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

20 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
25 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

30 R¹⁵ Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂;

35 W Schwefel oder Sauerstoff;

Q C₂-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, -S-CH₂-CH₂-,
-O-CH₂-CH₂-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,
40 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio
45

oder Q bildet zusammen mit R⁶ folgende Ringsysteme: Indan-2-yl, Indan-3-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-3-yl, wobei die Phenylringe jeweils substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

15 R² Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder Methin;

20 Y Stickstoff oder Methin;

25 Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH=CH-CH₂O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

30 Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff

35 R³ Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

40 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl) oder N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis

45

dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder

5 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

C₅-C₇-Cycloalkyl;

10

R⁶ C₅-C₇-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: C₁-C₄-Alkoxy,

15

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyano, Trifluormethyl, Acetyl, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

20

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, R¹⁵, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Acetyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl),

25 N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

30

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl,

35

C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

40

R¹⁵ Methoxy oder Ethoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂;

45

W Schwefel oder Sauerstoff;

- Q C₂-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkynyl, , -S-CH₂-CH₂-,
 -O-CH₂-CH₂-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substitu-
 5 substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio
- 10 oder Q bildet zusammen mit R⁶ folgende Ringsysteme: Indan-2-yl, Indan-3-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-3-yl, wobei die Phenylringe jeweils substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl.
- 15

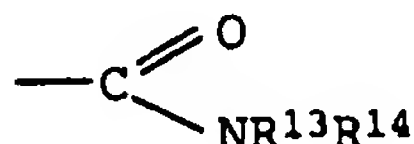
Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues
 20 therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, chronischer Herzinsuffizienz, Angina Pectoris, akutem/chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endo-
 25 toxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravasculärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nieren-
 30 versagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen überraschenderweise z.T. auch antagonistische Wirkung gegenüber dem Neurokininrezeptor.

35

Insbesondere trifft dies für Verbindungen der Formel I zu, bei denen R¹ die Bedeutung

40



besitzt.

45 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationspräparate aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-

Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und vor allem Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationspräparate
5 aus β -Blockern und den o.g. Endothelinrezeptorantagonisten sowie aus gemischten ACE-Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern und den o.g. Endothelinrezeptorantagonisten.

Die Kombinationspräparate können in einer einzelnen galenischen
10 Form oder auch in räumlich getrennten Formen dargereicht werden. Die Verabreichung kann gleichzeitig oder zeitlich abgestuft vorgenommen werden.

Die Dosierung bei der Kombination kann bis zu der Höchstmenge der
15 jeweiligen Einzeldosis erfolgen. Jedoch ist es auch möglich geringere Dosen als bei der jeweiligen Einzeltherapie einzusetzen.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen sowie
20 zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

25 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A - oder ET_B -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

30 Membranpräparation

Die ET_A - oder ET_B -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F_{12} -Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM
35 Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 μ g/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g
40 gesammelt.

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 10^8 Zellen/ml Puffer (50 mM Tris-HCL Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert (Branson
45 Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

Bindungstests

Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 $\mu g/ml$ 5 Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 μg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM ^{125}J - ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM ^{125}J - ET_3 (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min 10 wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 15 2200 CA Flüssigkeitsszintillationszähler quantifiziert.

Testung der ET-Antagonisten in vivo:

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital 20 narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden katheterisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 $\mu g/kg$ ET_1 zu 25 einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET_1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen 30 Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o. - Testung der gemischten ET_A - und ET_B -Antagonisten:

35 Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

40

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 $\mu g/kg$, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET_1 (0.3 $\mu g/kg$, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langan- 45 haltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der

AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergierungsmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

Beispiel 1:

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

7 g (27,5 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,5 g (30,2 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 5 Tropfen Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Die Lösung wurde zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (10,7 g, 89 %) direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 2:

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5

12 g (27,5 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester wurden in 110 ml Dioxan gelöst und mit 55 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde zwei Stunden bei 80°C gerührt. Zu dem Ansatz wurde Wasser
10 gegeben und die wässrige Phase mit Ether zweimal extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 N wässriger HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ether/n-Hexan umkristallisiert und es konnten 10,2 g (87 %) farb-
15 lose Kristalle isoliert werden.

Smp.: 133-135°C

Beispiel 3:

20

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-482)

1 g (2,3 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-
25 3,3-diphenylpropionsäure wurden in 10 ml DMF vorgelegt und 340 mg NaH (50 % Suspension) zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 526 mg 4-Methoxy-6-methyl-2-methylsulfonylpyrimidin versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ether
30 extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 N wässriger HCl angesäuert, mit Ether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mittels MPLC gereinigt und nach Umkristallisation in Ether/n-Hexan wurden 655 mg (52 %) farbloses Pulver isoliert.

35

¹H-NMR (200 MHz): 7.2 ppm (10 H, m), 6.8 (3 H, m), 6.2 (1 H, s), 6.18 (1 H, s), 3.9 (9 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.7 (1 H, m), 2.85 (2 H, tr), 2.2 (3 H, s).

40 ESI-MS: M⁺ = 544

Beispiel 4:

3,3-Di(4-ethylphenyl)-2,3-epoxypropionsäuremethylester

45

Zu einer Suspension von 9.1 g (168 mmol) Natriummethanolat in 80 ml THF wurden bei -10°C eine Lösung aus 15 ml (168 mmol) Chlor-

essigsäuremethylester und 20 g (84 mmol) 4,4'-Diethylbenzophenon in 20 ml THF zugetropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natrium-5 hydrogencarbonat-Lösung und Citronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 15.4 g eines Rohöls isoliert werden, welches direkt weiter eingesetzt wurde.

10 Beispiel 5:

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäuremethylester

15 6 g (19,3 mmol) 3,3-Di(4-ethylphenyl)-2,3-epoxypropionsäuremethylester (roh) und 3,52 g (19,3 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 5 Tropfen Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Die Lösung wurde 1,5 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel
20 abdestilliert und der Rückstand, ein schwach gelbes Öl (8,66 g, 91 %), direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 6:

25 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure

9,2 g (19,3 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäuremethylester wurden in
30 26 ml Dioxan gelöst und mit 13 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde drei Stunden bei 60°C gerührt. Zu dem Ansatz wurde Wasser gegeben und die wässrige Phase mit Ether zweimal extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 N wässriger HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über
35 Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 6,5 g (71 %) eines gelblichen Öls isoliert, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 7:

40

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure (I-116)

1,8 g (3,8 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure wurden in 20 ml DMF
45 vorgelegt und 554 mg NaH (50 % Suspension) zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 855 mg (4.2 mmol)

4-Methoxy-6-methyl-2-methylsulfonylpyrimidin versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 N wässriger HCl angesäuert, mit Ether 5 extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und nach Umkristallisation in Ether/n-Hexan wurden 540 mg (23 %) farbloses Pulver isoliert.

¹H-NMR (200 MHz): 7.0-7.4 ppm (10 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.2 (1 H, s), 6.15 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 2.9 (2 H, tr), 2.6 (4 H, m), 2.3 (3 H, s), 1.2 (6 H, m).

ESI-MS: M⁺ = 600

15

Beispiel 8:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylprop-(2E)-en-oxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-27)

20

Zu einer Suspension von 432 mg (9 mmol, 50%) NaH in 20 ml DMF wurden 1.12 g (3 mmol) 2-Hydroxy-3-(3-phenylprop-(2E)-en-oxy)-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 614 mg (3.3 mmol)

25 4,6-Dimethyl-1-methyl-sulfonylpyrimidin wurde 16 Stunden gerührt, anschließend mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde mit 1 N Natronlauge extrahiert, die wässrige Phase wurde erneut angesäuert und das Produkt mit Ether extrahiert. Die organische
30 Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether/Hexan umkristallisiert und es wurden 927 mg (65 %) Produkt kristallin isoliert.

35 Smp.: 128-133°C

¹H-NMR (200 MHz): 7.3 ppm (15 H, m), 6.74 (1 H, s), 6.7 (1 H, d), 6.3 (1 H, s), 6.2 (1 H, dtr), 4.3 (1 H, dd), 4.1 (1 H, dd), 2.3 (6 H, s).

40

ESI-MS: M⁺ = 480

45

Beispiel 9:

4,6-Dimethyl-1-methylthio-pyrimidin

5 15 g (107 mmol) 4,6-Dimethyl-1-mercaptopyrimidin und 5,14 g NaOH wurden in 175 ml Wasser gelöst. Zu dieser Mischung wurden innerhalb von 10 Minuten bei Raumtemperatur 12 ml (128 mmol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach einer Stunde wurde die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und
10 das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 15,9 g (97 %) Rohprodukt isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): 6.7 ppm (1 H, s), 2.5 (3 H, s), 2.3 (6 H, s).

15 Beispiel 10:

4,6-Dimethyl-1-methylsulfonyl-pyrimidin

15,9 g (103 mmol) 4,6-Dimethyl-1-methylthio-pyrimidin wurden in
20 120 ml Dichlormethan und 110 ml Wasser vorgelegt. Bei 0°C wurde Chlorgas bis zur Sättigung (Gelbfärbung) eingeleitet. Nach vollständigem Umsatz wurde überschüssiges Chlor mit Stickstoff ausgetrieben, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrock-
25 net. Die Lösung wurde eingeengt und durch Zugabe von Ether das Produkt (14 g, 73 %) auskristallisiert.

Smp.: 79-80°C

30 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz): 7.2 ppm (1 H, s), 3.4 (3 H, s), 2.6 (6 H, s).

Beispiel 11:

(S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

35

In 300 ml DMF wurden 54.4 g (200 mmol) (S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure mit 10.8 g (200 mmol) Natriummethylat vorgelegt. Zu dieser Suspension wurden in 15 Minuten 21 ml (210 mmol) Dimethylsulfat zugetropft, wobei die Temperatur auf 50°C an-
40 steigt und die Suspension dünnflüssiger wird. Das Gemisch wurde über Nacht nachgerührt und dann auf 1.5 l Wasser und Eis gegeben. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 500 ml Ether extrahiert und die Etherphase wiederum mit zweimal 200 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das
45 Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es

wurden 55,8 g eines Öls isoliert, welches direkt weiterverarbeitet wurde.

Beispiel 12:

5

(S)-2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

Variante A:

10

In einem Kolben wurden 27,9 g (S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylesters (100 mmol) mit 1 g p-Toluolsulfonsäure und 18,2 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol (100 mmol) gemischt und auf 60°C erhitzt. An den Kolben wird ein Vakuum angelegt, um entstehendes Methanol abzudestillieren, und weitere 5 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch abgekühlt, mit 300 ml Ether verdünnt und die organische Phase erst mit Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mehrfach mit Wasser gewaschen. Anschließend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurde ein Rückstand von 43 g Öl isoliert, der direkt in der weiteren Synthese eingesetzt werden konnte.

Variante B:

25

In einem Kolben wurden 27,9 g (S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester (100 mmol), 1 g p-Toluolsulfonsäure und 18,2 g (100 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol in 75 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde erhitzt und das Dichlormethan abdestilliert unter gleichzeitigem Zutropfen von Dichlormethan, um entstehendes Methanol abzudestillieren, und weitere 5 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch abgekühlt, mit 300 ml Ether verdünnt und die organische Phase erst mit Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mehrfach mit Wasser gewaschen. Anschließend wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurde ein Rückstand von 43 g Öl isoliert, der direkt in der weiteren Synthese eingesetzt werden konnte.

40 Beispiel 13:

(S)-2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

45 Zu einer Lösung aus 74 g (170 mmol) (S)-2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester in 510 ml Dioxan wurden 255 ml 1 N Natronlauge gegeben und die

Suspension bei 50°C zwei Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit 2,5 l Wasser verdünnt und mit Zitronensäure neutralisiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 500 ml Ether extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, über 5 Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren der Ether abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Kristallisation aus Ether/n-Hexan gereinigt und es wurden 70 g Kristalle isoliert.

¹H-NMR (200 MHz): 7.3 ppm (10 H, m), 6.8 (1 H, dbr), 6.7 (1 H, dbr), 6.6 (1 H, sbr), 5.0 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 3.6 (1 H, dt), 3.4 (1 H, OH), 3.2 (1 H, dt), 2.8 (2 H, t).

$[\alpha]^{20} = 8.3$ (1; Ethanol)

15 Beispiel 14:

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-445)
und

20 (S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-445 (S)-Enantiomeres)

Zu einer Vorlage aus 9 g (390 mmol) Lithiumamid in 35 ml DMF wurden 55 g (130 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure, gelöst in 150 ml DMF, über 25 15 Minuten zugegeben. Hierzu wurden langsam 25 g (137 mmol) 2-Methylsulfon-4,6-dimethylpyrimidin, gelöst in 75 ml DMF, zugetropft und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf 2 l Eiswasser und Zitronensäure zur Neutrali- 30 sation gegeben. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die feuchten Kristalle wurden in Dichlormethan gelöst, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in Ether aufgenommen, mit 130 ml 1 N Natronlauge 35 extrahiert und die wässrige Phase mit 130 ml 1 N Salzsäure neutralisiert, wobei Kristalle ausfielen. Nach der Trocknung wurden 64 g Produkt isoliert.

¹H-NMR (200 MHz): 7.3 ppm (10 H, m), 6.7 (4 H, m), 6.3 (1 H, s), 40 3.9 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 3.7 (1 H, dt), 3.6 (1 H, dt), 2.8 (2 H, t), 2.3 (6 H, s).

Smp.: 125-130°C Zers.

ESI-MS: M⁺ = 528

Analog wurde aus (S)-2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure und 2-Methylsulfon-4,6-dimethylpyrimidin in Gegenwart von Lithiumamid (S)-2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure hergestellt.

$[\alpha]^{20} = 111$ (1; Ethanol)

Beispiel 15:

10

Die folgenden Verbindungen wurden analog zu Beispiel 8 hergestellt

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxy-phenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure (I-147)

Smp.: 150-155°C

ESI-MS: $M^+ = 570$

20 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-651)

Smp.: 150-152°C

ESI-MS: $M^+ = 546$

25

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-713)

Smp.: 108°C Zers.

30 ESI-MS: $M^+ = 502$

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

35 Smp.: 165-167°C

ESI-MS: $M^+ = 534$

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chloro-phenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-746)

40

Smp.: 93-98°C

ESI-MS: $M^+ = 518$

45

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-
3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure (I-148)

Smp.: 130-133°C

5 ESI-MS: M⁺ = 554

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)-
ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-710)

10 Smp.: 90-100°C

ESI-MS: M⁺ = 566

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-
3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

15

¹H-NMR(200 MHz): 7.3 ppm (18 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.0 (1 H, s),
4.0 (1 H, tr), 3.8 (3 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.2 (5 H, m).

ESI-MS: M⁺ = 642

20

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxy-
phenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-699)

Smp.: 100-110°C

25 ESI-MS: M⁺ = 612

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxy-phenyl)-
ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-487)

30 Smp.: 85-90°C

ESI-MS: M⁺ = 582

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-
(2-(3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

35 (I-486)

Smp.: 190-195°C

ESI-MS: M⁺ = 610

40 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-
(2-phenylethylthio)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

Smp.: 173-175°C

45 ¹H-NMR (200): 7.0-7.4 ppm (13 H, m), 6.0 (1 H, s), 4.7 (2 H, tr),
3.8 (3 H, s), 3.1 (2 H, tr), 2.5 (4 H, m)

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-635)

5 Smp.: 100-110°C
ESI-MS: M⁺ = 640

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-593)

Smp.: 90-100°C
ESI-MS: M⁺ = 640

15 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-164)

Smp.: 135-145°C
20 ESI-MS: M⁺ = 610

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3,3-di-phenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

25 Smp.: 125-127°C
ESI-MS: M⁺ = 670

2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

30 Smp.: 135-140°C
ESI-MS: M⁺ = 668

2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethylthio)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

Smp.: 135-140°C

¹H-NMR (200): 7.0-7.5 ppm (13 H, m), 5.9 (1 H, s), 3.9 (3 H, s),
40 2.6-2.8 (8 H, m), 2.1 (2 H, m).

2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

45 Smp.: 105-115°C
ESI-MS: M⁺ = 608

2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

Smp.: 110-120°C

5 ESI-MS: M⁺ = 608

2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-dimethylaminophenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure

10

Smp.: 135-140°C

ESI-MS: M⁺ = 621

2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-oxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)-propionsäure

15

Smp.: 125-130°C

ESI-MS: M⁺ = 638

20

2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-oxy)-3-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)-propionsäure

25 Smp.: 125-130°C

ESI-MS: M⁺ = 638

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-370)

30

Smp.: 128-130°C

ESI-MS: M⁺ = 526

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-719)

35

Smp.: 155°C Zers.

ESI-MS: M⁺ = 484

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

40

Smp.: 203°C Zers.

ESI-MS: M⁺ = 500

45

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-720)

Smp.: 130-133°C

5 ESI-MS: M⁺ = 468

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-657)

10 Smp.: 138-142°C

ESI-MS: M⁺ = 512

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

15

Smp.: 155-158°C

ESI-MS: M⁺ = 514

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-465)

20

Smp.: 145-147°C

ESI-MS: M⁺ = 498

25 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methoxyphenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-554)

Smp.: 160-165°C

ESI-MS: M⁺ = 528

30

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-555)

Smp.: 165-170°C

35 ESI-MS: M⁺ = 512

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-335)

40 ¹H-NMR (200): 7.2-7.4 ppm (10 H, m), 6.3 (2 H, s), 6.2 (2 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.75 (10 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.6 (2 H, m), 2.25 (3 H, s), 1.9 (2 H, m).

ESI-MS: M⁺ = 588

45

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-336)

¹H-NMR (200): 7.2-7.5 ppm (10 H, m), 6.6 (1 H, s), 6.3 (3 H, s),
5 3.8 (9 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.6 (2 H, m), 2.3 (6 H, s), 1.9 (2 H,
m).

ESI-MS: M⁺ = 572

10 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-chlorophenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-383)

¹H-NMR (200): 7.1-7.5 ppm (14 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.23 (1 H, s),
3.8 (3 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.75 (2 H, m), 2.25 (3 H, s), 1.9
15 (2 H, m).

ESI-MS: M⁺ = 532

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-chlorophenyl)-
20 propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-384)

Smp.: 172-178°C

ESI-MS: M⁺ = 516

25 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-chlorophenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-251)

¹H-NMR (200): 7.0-7.4 ppm (14 H, m), 6.6 (1 H, s), 6.3 (1 H, s),
3.5 (2 H, m), 2.7 (2 H, m), 2.3 (6 H, s), 1.9 (2 H, m).

30 ESI-MS: M⁺ = 516

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-490))

35 ¹H-NMR (200): 7.1-7.5 ppm (10 H, m), 6.74 (1 H, s), 6.7 (3 H, s),
6.3 (1 H, s), 3.8 (6 H, s), 3.5 (2 H, m), 2.7 (2 H, m), 2.3 (6 H,
s), 1.9 (2 H, m).

ESI-MS: M⁺ = 542

40

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-propoxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-69)

Smp.: 115-119°C

45 ESI-MS: M⁺ = 542

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-butoxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-71)

Smp.: 118-122°C

5 ESI-MS: M⁺ = 556

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-butoxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-70)

10 Smp.: 122-125°C

ESI-MS: M⁺ = 540

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylprop-(2E)-enoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-44)

15

Smp.: 171-174°C

ESI-MS: M⁺ = 496

20 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-methylphenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-107)

Zersetzung: 144-146°C

ESI-MS: M⁺ = 512

25 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-methylphenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-90)

Zersetzung: 173-176°C

ESI-MS: M⁺ = 496

30

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methylphenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-363)

Zersetzung: 158-161°C

35 ESI-MS: M⁺ = 512

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methylphenyl)-propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-346)

40 Zersetzung: 163-167°C

ESI-MS: M⁺ = 496

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylthiophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-246)

45

Zersetzung: 136-138°C

ESI-MS: $M^+ = 530$

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylthiophenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-217)

5

Zersetzung: 166-169°C

ESI-MS: $M^+ = 514$

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-145)

Zersetzung: 141-145°C

ESI-MS: $M^+ = 558$

15 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-510)

Zersetzung: 131-135°C

ESI-MS: $M^+ = 528$

20

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-*i*-propylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-705)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 7.0-7.35 ppm (14 H, m), 6.35 (1 H, s), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.9 (3 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.7 (1 H, m), 2.9 (3 H, m), 2.2 (3 H, s), 1.1 (6 H, d).

ESI-MS: $M^+ = 526$

30 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-methylenedioxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-568)

Zersetzung: 146-148°C

ESI-MS: $M^+ = 528$

35

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-methylenedioxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-501)

40 Zersetzung: 145-149°C

ESI-MS: $M^+ = 556$

45

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yl-oxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-735)

5 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1-7.4 ppm (10 H, m), 6.85 (2 H, m), 6.7 (1 H, d), 6.1 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 4.0 (3 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 3.65 (1 H, m), 3.05 (2 H, tr), 2.8 (2 H, m), 1.25 (3 H, m).

10 ESI-MS: M⁺ = 586

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yl-oxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-407)

15

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1-7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.1 (1 H, s), 4.65 (2 H, tr), 3.95 (3 H, m), 3.8 (3 H, s), 3.65 (1 H, m), 3.05 (2 H, tr), 2.8 (2 H, m), 1.25 (3 H, m).

20 ESI-MS: M⁺ = 556

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-146)

25 Zersetzung: 129-134°C

ESI-MS: M⁺ = 542

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-569)

30

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1-7.4 ppm (10 H, m), 6.9 (1 H, s), 6.8 (2 H, m), 6.7 (1 H, d), 6.2 (1 H, s), 6.0 (2 H, s), 3.95 (3 H, m), 3.65 (1 H, m), 2.8 (2 H, m), 2.3 (6 H, s).

35 ESI-MS: M⁺ = 512

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-473)

40 Zersetzung: 145-148°C

ESI-MS: M⁺ = 512

45

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-604)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1-7.4 ppm (14 H, m), 6.1 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 3.9 (1 H, m), 3.8 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 3.0 (2 H, tr), 2.8 (3 H, m), 1.1 (6 H, d).

ESI-MS: M⁺ = 554

10 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-672)

Zersetzung: 156-160°C

ESI-MS: M⁺ = 510

15

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yl-oxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-methylphenyl)-propionsäure (I-517)

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 7.0-7.3 ppm (10 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.0 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 3.85 (3 H, s), 3.8 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 3.0 (2 H, tr), 2.8 (2 H, tr), 1.1 (6 H, d).

ESI-MS: M⁺ = 570

25

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-622)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1-7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.4 (1 H, s), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.7 (1 H, m), 2.8 (2 H, tr), 2.3 (3 H, s).

ESI-MS: M⁺ = 514

35 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-585)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 7.1-7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (3 H, m), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 2.8 (2 H, tr), 2.3 (6 H, s).

ESI-MS: M⁺ = 498

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylpropoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-499)

Zersetzung: 153-155°C

ESI-MS: $M^+ = 498$

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylpropoxy)-3,3-di-phenylpropionsäure (I-500)

5

Zersetzung: 148-151°C

ESI-MS: $M^+ = 482$

Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben lassen sich die 10 in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

15

20

25

30

35

40

45

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-16	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-17	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-18	COOEt	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-19	Tetrazol	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-20	COOH	Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-21	COOH	Phenyl	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-22	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-23	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-24	COOH	4-Br-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-25	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-26	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-27	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-28	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-29	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-30	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	S
I-31	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-32	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-33	COOEt	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	O
I-34	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	N	S
I-35	COOMe	Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	CH	S
I-36	COOH	Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-37	COOH	4-Br-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-38	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-39	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-40	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-41	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-42	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-43	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-44	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-45	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-46	COOBzl	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-47	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-48	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-49	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-50	COOH	Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-51	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-52	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-53	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-54	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-55	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-56	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-57	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Br-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-58	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-59	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-60	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-61	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-62	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-SMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-63	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-64	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-65	Tetrazol	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	OMe	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-66	COOH	3-OMe-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-67	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-68	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Propoxy-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-69	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Propoxy-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-70	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Butoxy-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-71	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-n-Butoxy-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-72	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-73	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-74	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-75	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-76	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-4-SMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-77	COOH	Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-78	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-79	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-80	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-81	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-82	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-83	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-84	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-85	COOH	3-OMe-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-86	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-87	COOH	Phenyl	-S-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-88	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-89	COOH	3-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-90	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-91	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-92	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S
I-93	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-94	COOH	2-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-F-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-95	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-96	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-97	COOH	2-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-98	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-99	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-100	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-101	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-102	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-103	COOH	2-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-104	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-105	COOH	Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-Cl-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-106	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-107	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-108	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-109	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-110	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-111	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-112	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-113	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-114	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-115	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-116	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-117	COO- i-Propyl	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-118	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-119	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-120	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-(Di-Me-Amino)-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-121	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-122	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-123	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-124	COOH	Phenyl	-S-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-125	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-126	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-127	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-128	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-129	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	CH	O
I-130	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Me-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-131	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-132	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-133	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S
I-134	COOBuyl	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-135	COOH	4-1-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-136	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-137	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-138	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-139	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-140	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-141	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Et-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-142	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-143	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-144	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-145	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-146	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-147	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-148	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-149	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Et-Phenyl	OMe		O-CH=CH-C	N	N	O
I-150	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-4-Et-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-151	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-152	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Ethyl	CH	N	N	O
I-153	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-154	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-155	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-156	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-157	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-158	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-159	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-160	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-161	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-162	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-163	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-164	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-165	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-166	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S
I-167	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-168	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-169	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-170	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-171	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-172	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-173	COOH	3-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-174	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-175	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-176	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-177	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-4-Cl-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-178	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-179	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-180	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-181	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-182	COOBzl	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-183	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-4-Cl-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-184	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	Naphth-2-yl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-185	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-186	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-187	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-188	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-189	COOH	2-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-190	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	CH	N	N	S
I-191	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-192	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-193	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-194	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-195	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-196	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-197	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	N	N	CH	O
I-198	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Me-Naphth-2-yl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-199	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Me-Naphth-2-yl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-200	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-201	COOEt	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-202	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-203	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-204	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	N	N	N	O
I-205	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-206	Tetrazol	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-207	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-208	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-209	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OH-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-210	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OH-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	CH	O
I-211	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-212	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-213	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-214	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-215	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-216	COOH	Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-217	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-218	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-219	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-220	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-221	COOH	Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-222	COOH	4-Br-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	N	N	CH	O
I-223	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-224	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-225	COOH	4-I-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-226	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-227	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-228	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-229	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-230	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-231	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-232	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-233	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-234	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-235	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-236	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-237	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-238	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-239	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-240	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-241	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-242	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-243	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-244	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-245	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-246	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-247	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-248	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-249	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-250	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-251	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-252	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-253	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-254	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-255	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-256	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-257	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-258	Tetrazol	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-259	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-260	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-261	COOH	Phenyl	-CH(2-OMe-Phenyl)-CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-262	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-4-Br-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-263	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-264	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-265	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-266	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-267	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-268	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-269	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-270	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-271	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-272	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-273	COOH	4-Br-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-274	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-275	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-276	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-277	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(4-OMe-Phenyl)-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-278	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-279	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-280	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-281	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-282	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-283	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-284	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-285	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-286	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-287	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-288	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-289	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-290	COOEt	4-Cl-Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-291	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-292	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-293	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-294	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-295	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-296	COOH	4-Cl-Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-297	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-298	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-299	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-300	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-301	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-302	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-303	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-304	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-305	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-306	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-Et-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-307	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-308	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-309	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-310	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-311	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-312	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-313	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-314	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-315	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-316	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Br-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-317	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(4-Br-Phenyl)-CH ₂ -	4-Br-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-318	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-319	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-320	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-321	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-322	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-323	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-324	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-325	COOH	4-Cl-Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-326	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	S
I-327	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-328	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-329	COOH	4-Cl-Phenyl	-O-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-330	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-331	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-332	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH=CH-C	N	N	O
I-333	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-334	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(4-SMe-Phenyl)-CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-335	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-336	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-337	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-338	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-339	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-340	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-341	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-342	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-343	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-344	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-345	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(4-Me-Phenyl)-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-346	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-347	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-348	COOMe	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-349	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-350	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-351	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-352	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-353	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-354	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-355	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-356	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-357	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-358	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-359	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-360	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-361	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-362	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-363	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-364	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-365	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4- <i>i</i> -Pr-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-366	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4- <i>i</i> -Pr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-367	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-368	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-369	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-370	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-371	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-372	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-373	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-374	COOH	4-Cl-Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-375	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-376	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	1-Me-Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-377	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-378	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-379	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-380	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-381	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(4-OEt-Phenyl)-CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-382	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-383	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-384	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-385	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-386	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-387	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-388	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-389	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	CH	O
I-390	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-391	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-392	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-393	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-394	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-395	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-396	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-397	COOH	4-Cl-Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-398	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-399	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-400	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-401	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-402	COOH	4-Cl-Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-403	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-404	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-405	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-406	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-407	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-408	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-409	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-410	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-411	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-412	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-413	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-414	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-415	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-416	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-417	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	SMe	Me	CH	N	N	O
I-418	COOMe	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-419	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-420	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-421	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	S
I-422	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-423	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-424	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-425	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH=CH-C		N	N	O
I-426	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-427	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-428	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-429	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-430	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	CF ₃	CH	N	N	O
I-431	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-432	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-433	COOH	4-Et-Phenyl	-CH(3-OMe-Phenyl)-CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-434	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-435	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-436	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-437	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	N	N	N	O
I-438	COOH	4-Et-Phenyl	-CH(OH)-CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-439	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-440	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-441	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-442	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-443	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-444	COOH	4-Et-Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-445	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-446	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-447	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-448	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-449	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-450	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-451	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-452	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-453	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-454	COOBzl	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-455	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-456	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-457	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-458	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-459	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-460	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-461	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	O
I-462	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-463	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-464	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-465	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-466	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-467	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-468	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-469	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-470	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-471	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-472	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	S
I-473	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-474	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-475	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-476	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-477	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-478	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-Me-3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-479	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-480	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-481	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-482	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-483	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-484	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-485	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-Me-4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-486	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-487	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	2-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-488	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-489	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-490	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-491	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-492	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-493	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-494	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-495	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-496	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-497	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-498	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-499	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-500	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-501	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-502	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	O
I-503	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-504	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-505	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-506	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-507	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-508	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Cyclopentyl	OMe	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-509	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-510	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-511	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-512	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-513	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-514	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-515	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-516	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-517	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-518	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-519	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	CH	N	O
I-520	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-521	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-522	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-523	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-524	COOMe	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-525	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-526	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-527	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-528	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-529	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-530	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-531	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-532	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-533	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-F-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-534	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-535	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-536	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-537	COOH	4-Br-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-538	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-539	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-540	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-541	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-542	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-543	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-544	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-545	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-546	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-547	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-548	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-549	COOMe	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-550	COOH	4-F-Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-551	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-552	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-553	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	CH	N	O
I-554	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-555	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-556	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-557	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-558	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-559	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-560	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-561	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-562	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-563	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-564	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-565	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-566	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-567	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S
I-568	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-569	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-570	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-571	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-572	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	CH	O
I-573	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	N	N	O
I-574	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-575	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-576	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-577	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-578	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-Cl-4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-579	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-580	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-581	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	N	N	N	O
I-582	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-583	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-584	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-585	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-586	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-587	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-588	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-589	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-590	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-591	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-592	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-593	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-594	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH(OH)-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-595	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-596	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-597	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	S
I-598	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	O
I-599	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-600	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-601	COOEi	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-602	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-603	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-604	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-605	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-606	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-607	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-608	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-609	COOH	4-Br-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-610	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-611	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-612	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-613	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-614	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	CH	N	O
I-615	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-616	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Me	Me	CH	N	N	O
I-617	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH(OH)-CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-618	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-619	COOH	Phenyl	-CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-620	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	CH	O
I-621	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	OMe	CH	N	N	O
I-622	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-623	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-624	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-625	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	S
I-626	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-627	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-628	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-629	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-630	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-631	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH(OH)-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-632	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-633	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-634	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-635	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-636	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-637	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-638	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-639	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-640	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-641	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-642	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-643	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-644	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-645	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-646	COOH	4-Me-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-647	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-648	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-649	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-650	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-651	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-652	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-653	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Et-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-654	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphthyl-2-yl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-655	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-656	COOH	4-F-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-657	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-658	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-659	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-660	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-661	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S
I-662	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-663	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-664	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	N	CH	N	O
I-665	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	N	N	N	O
I-666	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-667	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-668	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,3-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-669	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-670	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-671	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-672	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-673	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-674	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-675	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-iPr-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-676	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-677	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-678	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-679	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-680	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-681	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-682	COOH	3,4-Di-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-683	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-684	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-685	COOH	Phenyl	-CH(OH)-CH(OH)-CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-686	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	CH	N	O
I-687	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-688	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-689	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-690	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-691	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	S
I-692	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-693	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-694	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-IPr-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-695	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-696	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	S
I-697	COOMe	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-698	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-699	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-700	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-701	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-702	COOH	4-Et-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-703	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-704	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-IPr-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-705	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-IPr-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-706	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-707	COOMe	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-708	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt, 3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-709	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4- <i>i</i> Pr-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-710	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-711	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-712	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	O
I-713	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-714	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-715	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-716	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-717	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3-Cl-4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-718	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3-Cl-4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-719	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-720	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-721	COOH	4-F-Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-722	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-723	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt, 3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-724	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-725	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-726	COOMe	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-727	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	N	CH	N	O
I-728	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S
I-729	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-730	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-731	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-732	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-733	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Cyclohexyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-734	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe		CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-735	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-736	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-737	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-738	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Cyclohexyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-739	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	4-Me-Phenyl	Me	Me	N	N	N	S
I-740	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-741	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Methylenedioxyphenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-742	COOH	Phenyl	-C(Phenyl)=CH-CH ₂ -	Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-743	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-744	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,5-Di-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-745	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-746	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-Cl-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-747	COOH	4-F-Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-748	COOH	4-F-Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-749	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-750	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-751	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-SMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-752	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-3-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-753	COOH	Phenyl	-C(Phenyl)=CH-CH ₂ -	Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-754	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-755	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	Naphth-2-yl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	O
I-756	COOH	Phenyl	-CH=CH-CH ₂ -	Phenyl	OMe		O-CH ₂ -CH ₂ -C	N	N	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	Q	R ⁶	R ²	R ³	Z	X	Y	W
I-757	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-758	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-759	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	CF ₃	Me	CH	N	N	O
I-760	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	OMe	Me	CH	N	N	O
I-761	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O
I-762	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -	4-OMe-Phenyl	Me	Me	N	N	N	O
I-763	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	CH	N	N	O
I-764	COOH	4-Cl-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl	OMe	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N	N	O
I-765	COOH	Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	4-OEt-Phenyl	Me	Me	CH	N	N	O

Beispiel 16

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

10

Rezeptorbindungsdaten (K_i -Werte)

	Verbindung	ET _A [nM/l]	ET _B [nM/l]
15	I-116	35	35
	I-140	575	460
	I-146	4	29
	I-321	340	290
20	I-355	132	82
	I-370	11	54
	I-445	3,5	7,2
	I-445 (S)-Enantio- meres	1,3	4,1
25	I-445 (R)-Enantio- meres	65	140
	I-482	2	14
	I-499	31	135
	I-585	6	23
30	I-593	300	160
	I-622	3	23
	I-635	210	126
	I-672	60	185
	I-699	230	130
35	I-713	20	96

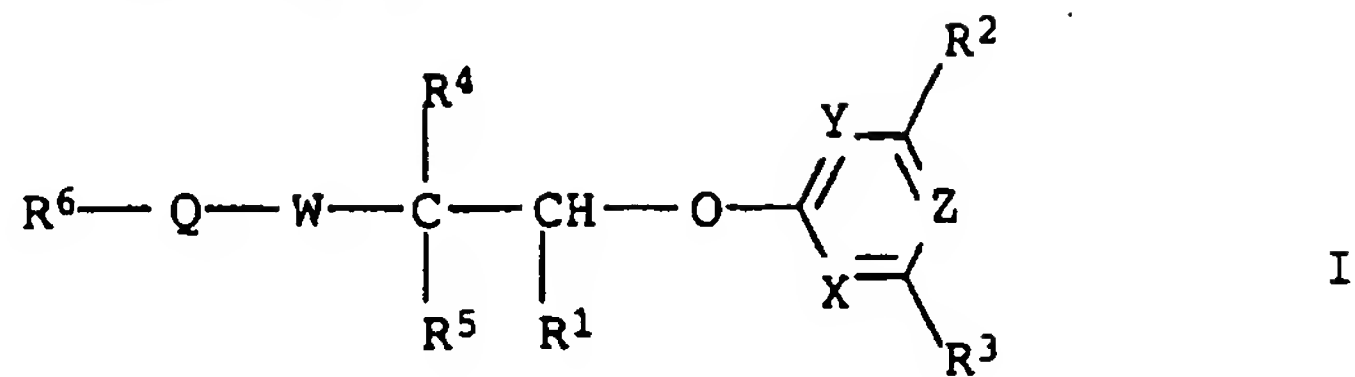
40

45

Patentansprüche

1. Carbonsäurederivate der Formel I

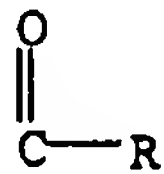
5



10

wobei R¹ Tetrazol oder eine Gruppe

15



in der R folgende Bedeutung hat:

a) ein Rest OR⁷, worin R⁷ bedeutet:

20

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion;

25

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl,CH₂-Phenyl gegebenenfalls substituiert,

30

C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe gegebenenfalls substituiert oder

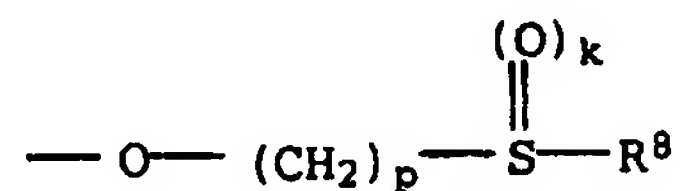
Phenyl gegebenenfalls substituiert.

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.

35

c) eine Gruppe

40



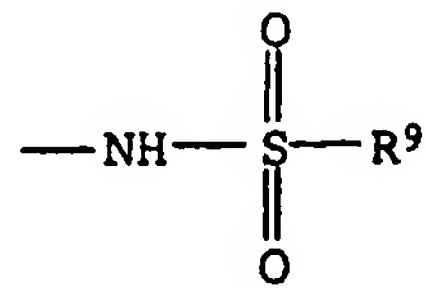
in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann und R⁸ für

45

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl
oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.

d) ein Rest

5



10

worin R⁹ bedeutet:

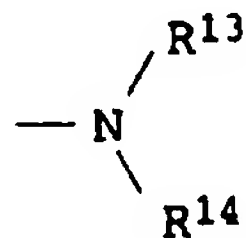
C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,
wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio-
und/oder einen Phenylrest tragen können;

15

Phenyl, gegebenenfalls substituiert.

e) ein Rest

20



25

wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und fol-
gende Bedeutung haben:

Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Alkenyl,
C₃-C₈-Alkynyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert,

30

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlos-
sene, gegebenenfalls substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein
Heteroatom enthalten kann.

35

R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂,
Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl,
C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder
C₁-C₄-Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu
einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

40

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

45

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
bedeutet oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder

6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl), ersetzt sein können;

5

R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio; oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

10

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder

15

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

20

C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;

R⁶ gegebenenfalls substituiertes C₃-C₈-Cycloalkyl;

25

Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert; ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, und welcher gegebenenfalls substituiert sein kann;

30 W Schwefel oder Sauerstoff;

Q ein Spacer, der in seiner Länge einer C₂-C₄-Kette entspricht,

bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze, und die
35 enantiomerenreinen sowie diastereoisomerenreinen Formen.

2. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperenteralen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Carbonsäurederivat I gemäß Anspruch 1.

40

3. Verwendung der Carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

45 4. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 3 als Endothelin-Rezeptorantagonisten.

5. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.

5 6. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nierenversagen, zerebraler Ischämie, Asthma, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs.

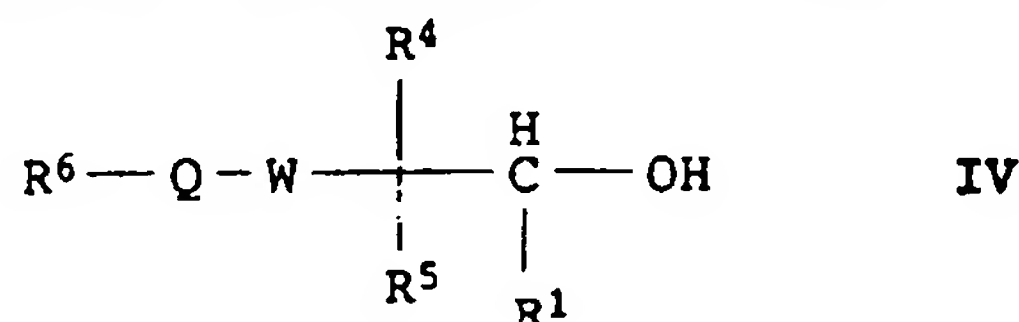
10

7. Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern; β -Blockern.

15

8. Verwendung von Verbindungen der Formel IV

20

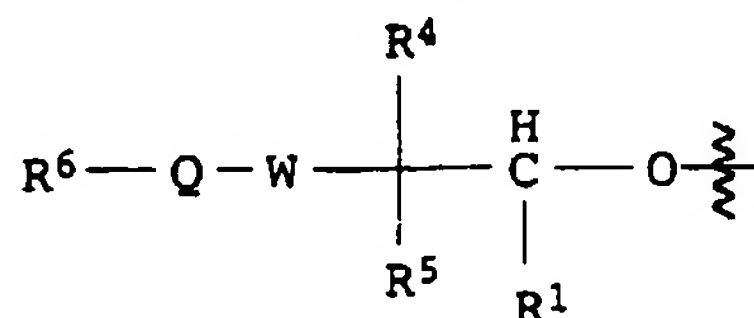


worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , Q und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als Ausgangsmaterial zur Synthese von gemischten ER_A/ET_B -Rezeptorantagonisten.

25

9. Ein strukturelles Fragment der Formel

30

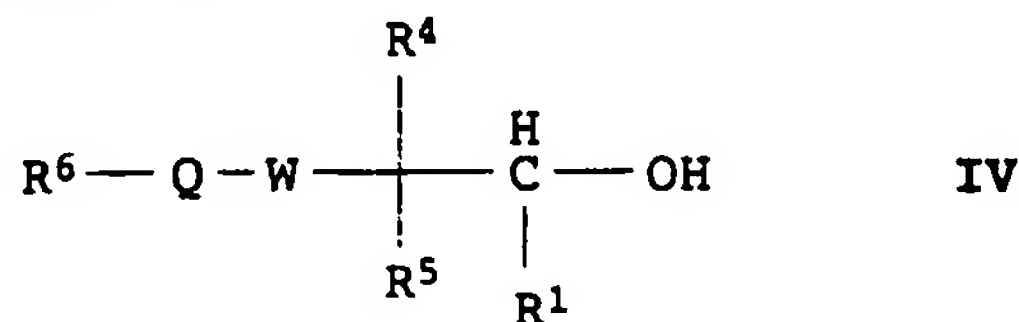


worin die Reste R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , Q und W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als strukturelles Element in einem gemischten ET_A/ET_B -Rezeptorantagonisten.

35

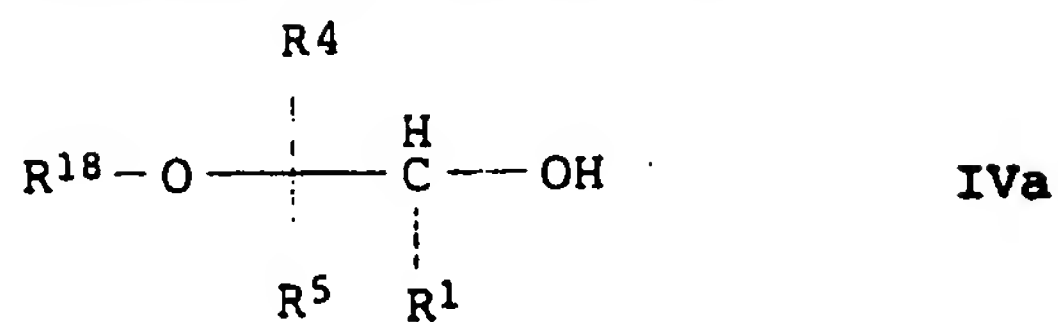
10. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel IV

40



45

indem man Verbindungen der Formel IVa



5

mit einem Alkohol oder Thiol der Formel III



10

15 worin die Reste R', R⁴, R⁵, R⁶, Q, W die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R¹⁸ für offenkettiges oder cyclisches Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann, steht,

unter Säurekatalyse umgesetzt.

20

25

30

35

40

45

✓ 6,670,367 B1
Dec 30/03

16

US Patent, it are noted

Reference cite listed